

表7 心不全・呼吸不全に関する手術の不適状態

心肺の状態	回答数
心不全(未治療)	47
心不全(治療あり)	7
心不全なし	1
呼吸不全(NPPV)	31
呼吸不全(TIV)	24
呼吸不全なし	4

返送88回答中の回答数。複数回答あり。

表8 コルセットに関する意見

意見	回答数 (総数63回答)
有効	32
うち 座位保持に有効	19
うち 進行抑制に有効	4
無効・適応なし	15
わからない	9
使用する	7

自由記述で回答を求めたものを分類した。

回答で呼吸不全が、手術適応なしとの回答であったが、心不全、呼吸不全がなくとも適応なしとの回答も少数ながらあった。

4) コルセット使用に関する意見

軟性・硬性コルセットに対する自由意見を求めた。回答数63のうち、半数は「有効」と回答していたが、多くは座位保持に対してのものであった。一方、「無効・適応なし」との回答も15を数えた。

考 察

本検討結果での回答率は決して高くはなかったが、手術施行施設は限られ、特定の施設に症例が集中している傾向にあることがわかった。手術症例の経過の詳細はアンケートからは把握困難であるが、回答数は少数ながら、呼吸不全や、感染、心不全といった合併症があること、予後は良好とする一方で、術後の感想として、一部に術前よりもADLに制限が加わっている例があることも明らかになった。

また、脊柱変形矯正固定術の適応症例の年齢や変形に関する回答幅は広範囲で、積極的適応に関する意見も「座位バランス不良・座位保持困難」が最も多いが、様々なものが挙げられた。心不全、呼吸不全の有無に関しては少数ながら意見が分かれ、さらに、コルセット使用に関しては、その有効性に関し意見が大きく分かれた。

DMDに対する脊柱変形矯正固定術に関しては、心停止や呼吸不全、出血、脊髄損傷など手術に関連する多くの合併症が報告されている³⁾。SMAに関しては少数例で術後の呼吸機能改善の報告はあるものの⁶⁾、DMDの生命予後改善に対

する効果、呼吸機能維持に対する長期的な効果は明らかとなっていない^{3,6)}。また、SMA、DMD両者を含み、術後に食事動作やpersonal careなどの悪化が起こることがあることが述べられている^{6,9)}。

しかしながら、SMAやDMDの側弯症の増悪は、座位バランスの悪化や、ADLの低下をもたらすことは必至である^{4,9,10)}。このような術後合併症や残存機能の一部悪化の可能性はあるものの、手術により得られる座位バランス安定、QOL向上は、それを上回る利点として非常に重要な点である^{3,6,9,10)}。適応症例の判断は慎重に行う必要があるが、インフォームドコンセントを十分行った上の脊柱変形矯正固定術の積極的施行が望まれる。

本検討では、「神経筋疾患」での側弯症例という問いで設問をもうけたが、「神経筋疾患」の具体的解釈には言及しなかった。通常、小児科や神経内科が想定する「神経筋疾患」は、SMA、末梢神経障害などを代表的疾患とする神経原性筋萎縮症と、筋ジストロフィーを代表的疾患とする筋原性筋萎縮症で四肢・体幹はflaccidである。Spasticityを呈すことも多いCPや脊髄疾患は通常含まない^{1,6)}。一方、Scoliosis research societyによる側弯症の分類の「神経筋疾患」には、CP、脊髄損傷、脊髄腫瘍な広範囲の疾患が含まれている。本アンケートで回答いただいた経験症例70例中には、CPや二分脊椎など、通常、小児科や神経内科が「神経筋疾患」の範疇には含めない疾患が20例以上含まれていた。Flaccidのため脊柱変形が進行する神経原性筋萎縮症や筋原性筋萎縮症と⁷⁾、非対称性のspasticityのため脊柱変形が進行するCPで

は⁸⁾、手術適応の判断、コルセット使用など保存的治療の可否判断が変わってくると考えられる。神経原性筋萎縮症や筋原性筋萎縮症のみを想定するのか、あるいはCPなども含むのかといった「神経筋疾患」の解釈の違いが、本アンケートで問うた手術適応症例の年齢や側弯の角度、自由記述の内容、コルセット使用の意見の相違などに影響している可能性もあると考えられる。

これまで、脊柱変形矯正固定術に関する情報を得る機会が少なかったために、側弯の高度進行や心肺機能低下などで手術適応時期を逸した症例は少なくないと考えられる。脊柱変形矯正固定術は大規模な手術であり、患者への負担も大きく、決して多くの施設で手術可能となることを期待するわけではない。しかしながら、脊柱変形矯正固定術により得られるQOL向上は、根治療法のない神経筋疾患患者にとりかけがえのないものである。神経筋疾患の側弯治療での、小児科・神経内科医師、整形外科医師の間のいっそうの連携を期待したい。

謝 辞

アンケートにお答えいただいた日本側弯症学会の先生方に深謝いたします。

この研究は厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)「脊髄性筋萎縮症の臨床実態の分析、遺伝子解析、治療法開発の研究」助成によって行われた。

本研究の要旨は、第53回日本小児神経学会総会(平成23年5月26日)にて発表した。

参考文献

- 1) Barsdorf AI, Sproule DM, Kaufmann P : Scoliosis surgery in children with neuromuscular disease : findings from the US National Inpatient Sample, 1997 to 2003. *Arch Neurol.* 2010 ; 67 : 231-235
- 2) Bushby K, Finkel R, Birnkrant DJ, et al : Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 2 : implementation of multidisciplinary care. *Lancet Neurol.* 2010 ; 9 : 177-189
- 3) Cheuk DK, Wong V, Wraige E, et al : Surgery for scoliosis in Duchenne muscular dystrophy. *Cochrane Database Syst Rev* 2007 : CD005375
- 4) Finder JD, Birnkrant D, Carl J, et al : Respiratory care of the patient with Duchenne muscular dystrophy : ATS consensus statement. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004 ; 170 : 456-465
- 5) 厚生労働省精神・神経疾患研究委託費筋ジストロフィーの治療と医学的管理に関する臨床研究班脊柱側弯治療プロジェクト：筋ジストロフィーにおける脊柱変形の治療・ケアマニュアル. 2004. <http://www.pmdrinsho.jp/ScoliosisCareMan.pdf>
- 6) Mullender M, Blom N, De Kleuver M, et al : A Dutch guideline for the treatment of scoliosis in neuromuscular disorders. *Scoliosis.* 2008 ; 3 : 14 doi : 10.1186/1748-7161-3-14
- 7) Oda T, Shimizu N, Yonenobu K, et al : Longitudinal study of spinal deformity in Duchenne muscular dystrophy. *J Pediatr Orthop.* 1993 ; 13 : 478-488
- 8) Saito N, Ebara S, Ohotsuka K, et al : Natural history of scoliosis in spastic cerebral palsy. *Lancet.* 1998 ; 351 : 1687-1092
- 9) Takaso M, Nakazawa T, Imura T, et al : Surgical management of severe scoliosis with high-risk pulmonary dysfunction in Duchenne muscular dystrophy. *Int Orthop.* 2010 ; 34 : 401-406
- 10) Wang CH, Finkel RS, Bertini ES, et al : Consensus statement for standard of care in spinal muscular atrophy. *J Child Neurol.* 2007 ; 22 : 1027-1049

Images in Child Neurology

立ち上がりにくい、ころびやすい7歳男児

主 訴 立ち上がりにくい、よくころぶ。

現病歴 定頸5カ月、寝返り7カ月、独歩1歳10カ月と運動発達遅延を認めていたが、精神発達は正常であった。4歳頃から、歩行時のつまずき、易転倒が目立つようになった。普通小学校に入学し、徒歩通学していたが、易疲労性、歩行不安定のため、ランドセルを背負っての通学はしていなかった。7歳時の患児を図1に示す。意識清明、脳神経・胸腹部に異常を認めなかった。両上肢の挙上は可能であったが、腰帯筋および近位筋優位の下肢筋力低下を認め、歩容は腰を突き出し動揺性であった。臥位からの立ち上がりでは、両手で膝を押さえ上半身を持ち上げていた(図1-①~④)。ジャンプは不可能であった。深部腱反射は保たれ、病的反射は認め

なかった。膨らんだ腓腹部は硬く、時に同部の痛みを訴えた(図1-⑤)。

既往歴 特記すべきことなし。

家族歴 健全な弟が一人。同様の病状を呈する血縁者はいない。

問題1 疑われる疾患は？ その鑑別のために必要な検査は何か？

問題2 問題1で行った検査結果を踏まえて、次に行うことは何か？

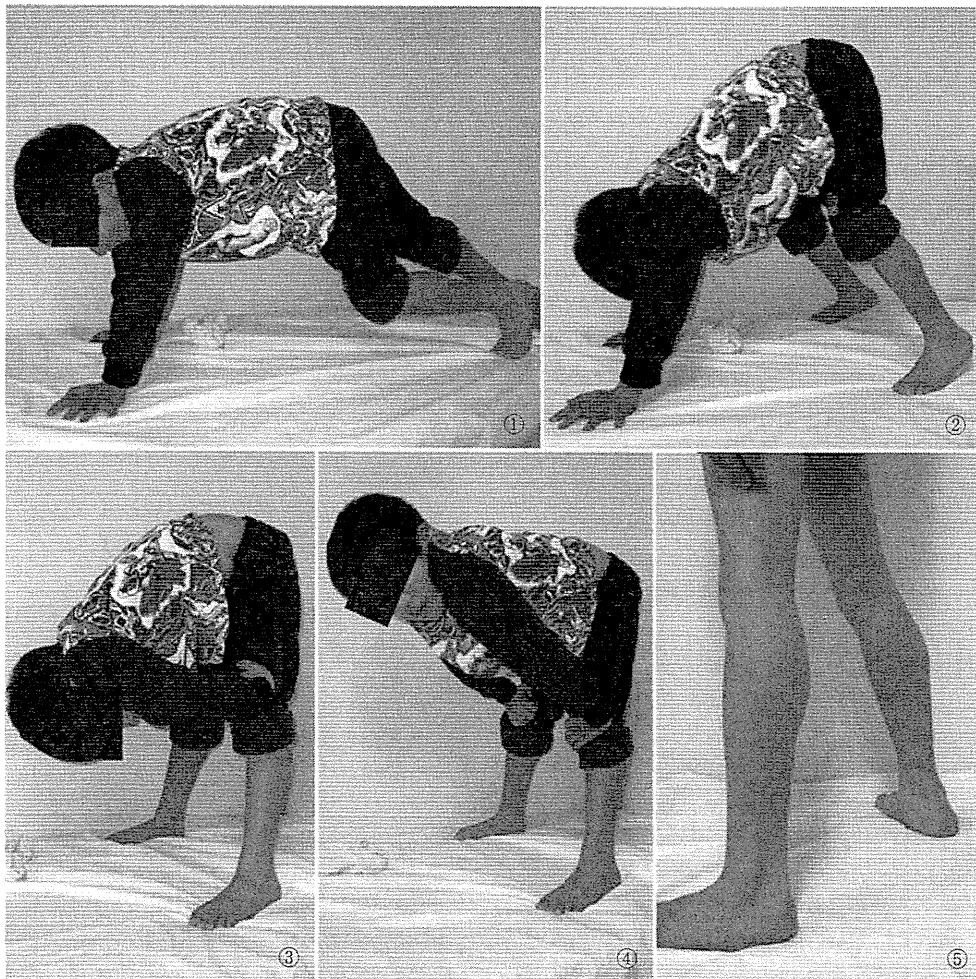


図1 患児の全身像(家族の了解を得て掲載)

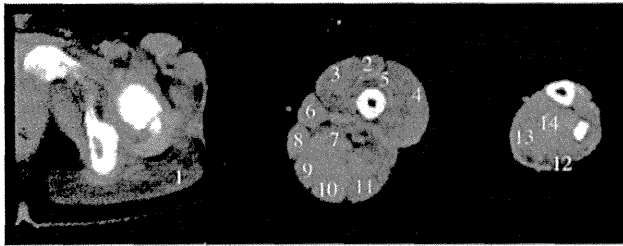


図2 腰帯・下肢筋 CT (左側)

1:大臀筋, 2:大腿直筋, 3:内側広筋, 4:外側広筋, 5:中間広筋 (2~5で大腿四頭筋), 6:縫工筋, 7:大内転筋, 8:薄筋, 9:半膜様筋, 10:半腱様筋, 11:大腿二頭筋 (長頭), 12, 13:腓腹筋, 14:ヒラメ筋
大臀筋, 大腿四頭筋, 大腿二頭筋, 腓腹筋などに低吸収域を認める。

問題1の答え 血液検査で, 血清クレアチンキナーゼ (CK) の値を確認する。

幼少期の運動発達遅延を呈す疾患は多種多様で, 鑑別として筋ジストロフィー, 先天性ミオパチー, 神経原性筋萎縮症, 脳性麻痺, 先天代謝異常, 染色体異常のほか, 整形外科疾患なども挙げられる。鑑別のためには, 運動発達歴の詳細な聴取, 臨床症状評価に加え, 血清CKを含む血液生化学検査, 神経伝導速度検査や針筋電図検査など電気生理学的検査, 中枢神経系や筋のCT, MRIなど画像検査が有用である。鑑別のうえ, 遺伝子検査が可能な疾患の場合は遺伝子検査施行を検討する。遺伝子検査で診断に至らない場合, 必要に応じ筋生検を行う。

本例の精神発達は正常で明らかな家族歴もなかったが, 歩行獲得時期の遅延や登攀性起立 (Gowers 徴候, 図1-①~④), 腓腹部の仮性肥大 (図1-⑤) を認めた。血清CKは15,000~20,000 IU/lと著しく上昇していた。血清CKが数千 IU/l の場合, 筋炎の可能性が否定出来ないこともあり, 病状, 臨床経過からの慎重な判断が求められるが, 本例のようにさらに高値である場合, 筋ジストロフィー, 特に Duchenne/Becker 型筋ジストロフィー (DMD/BMD) の可能性を最も考える。

図2に, 本患児の腰帯・下肢筋 CT 画像を示す。DMD/BMDでは, 共同筋間でも病変進行のスピードが異なるため, 脂肪化した筋の間に変化の程度が軽い筋が混在する selectivity pattern を呈す¹⁾。本症例では大臀筋, 大腿四頭筋, 大腿二頭筋などに加え, 肉眼的に肥大を認めた腓腹筋に低吸収域を認めた。一方, 上肢・体幹の筋や, 縫工筋, 薄筋, 半腱様筋, 半膜様筋は保たれていた。

問題2の答え 遺伝子検査を含む確定診断を行うための検査の説明を行う。さらに, 診断確定後は, 疾患に関する正確な医学的情報を提供することに努める。

DMD/BMDの可能性が考えられた場合, 診断のためには遺伝子検査を行うことが第一選択である²⁾。現在は, multiple ligation-dependent probe amplification (MLPA) 法による検査法が一般的で, ジストロフィン遺伝子のエクソン単位の欠失・重複の判定が可能である。MLPA法で変異が確認されない場合, 確定診断のためには筋生検を行う。本症例ではMLPA法での変異が確認されなかったため, 左上腕二頭筋で筋生検を行った。筋線維の大小不同, 壊死・再生線維, 筋線維間の結合組織増加を認め, ジストロフィン

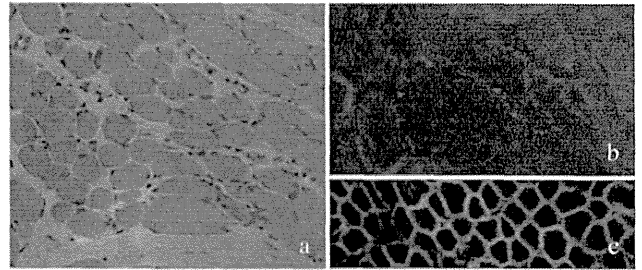


図3 左上腕二頭筋生検組織

a: H & E 染色, b: ジストロフィン染色, c: ジストロフィン染色正常コントロール (×200)
筋線維の大小不同, 壊死・再生線維, 筋線維間の結合組織増加を認める。ジストロフィン染色では筋線維膜は染色されない。

染色では筋線維膜は染色されず, DMDと確定診断した (図3)。のちに, 本症例では, ジストロフィン遺伝子の1つのエクソンに1塩基置換の変異が確認された。

遺伝子検査実施にあたっては, 遺伝カウンセリングの立場に基づいた十分な説明が必要である。血清CKが高値という理由だけで, 安易に遺伝子検査を行うべきではない。DMDの遺伝子変異の3分の2は母由来であり, 母の保因者診断, 次子の妊娠などについても言及する必要がある。

DMDでは, 幼少期からの積極的なりハビリテーション介入は必須である。運動機能維持のためのステロイド投与は, 保険適応が承認された。呼吸不全に対する非侵襲的人工呼吸療法, 心不全に対する β 遮断薬投与などの積極的治療介入で, DMDの平均余命は30歳を超えるまでに改善し, 嚥下障害・栄養障害, 腎不全といった, 生命予後改善ゆえの新たな問題も発生してきている。また, ものごとへのこだわりや自閉傾向, 発達障害傾向は, 中枢神経でのジストロフィン欠失による症状である可能性が指摘され, 新たな課題として認識されている。エクソンスキッピング療法をはじめとする国際共同試験, 患者登録システムや臨床試験ネットワークの形成など, DMD治療に向けた新たな仕組み作りが進んでいる。

Key note

DMDを取り巻く治療環境は変わりつつあり, 診断にとどまらず, 診断後の長期にわたる対応が重要である。

文 献

- 川井 充, 国本雅也, 本吉慶史, 桑田隆史, 中野今治. Duchenne型筋ジストロフィー症の骨格筋CT所見とこれにもとづく病期分類. 臨床神経 1985; 25: 578-90.
- 「神経疾患の遺伝子診断ガイドライン」作成委員会, 編. 神経疾患の遺伝子診断ガイドライン 2009. 東京: 医学書院, 2009.

齊藤利雄

〒560-8552 大阪府豊中市刀根山5-1-1

国立病院機構刀根山病院神経内科・小児神経内科

E-mail: saitot@toneyama.go.jp

(受付日: 2013. 2. 28, 受理日: 2013. 5. 2)

原 著

国内筋ジストロフィー専門入院施設における Duchenne 型筋ジストロフィーの病状と死因の経年変化 (1999 年～2012 年)

齊藤 利雄^{1)*} 多田羅勝義²⁾ 川井 充³⁾

要旨：1999～2012年の毎年10月1日時点で国内27筋ジストロフィー専門入院施設に入院中の Duchenne 型筋ジストロフィー患者の病状と死因の経年変化を解析した。1999年は入院総数873例、平均年齢23.6歳、人工呼吸器装着率58.6%、経口摂取率は95.1%であったが、2012年には各々733例、30.1歳、86.1%、66.8%となった。胃瘦栄養例は経年的に増加した。死亡報告総数は521例で、死因の半数は心臓関連死であったが、死亡時平均年齢は2000年の26.7歳から2012年に32.4歳になった。集学的医療の効果により Duchenne 型筋ジストロフィーの寿命は延長している。

(臨床神経 2014;54:783-790)

Key words：筋ジストロフィー専門入院施設, Duchenne 型筋ジストロフィー, 人工呼吸器, 集学的医療

緒 言

平成11年度厚生省精神・神経疾患研究委託費「筋ジストロフィー患者のケアシステムに関する総合的研究」班のプロジェクト研究に端を発する筋ジストロフィー病棟データベース研究は、その後の歴代筋ジストロフィー研究班の研究テーマとして受け継がれ、毎年10月1日時点の全国26国立病院機構所属筋ジストロフィー専門施設と国立精神・神経医療研究センターの合計27筋ジストロフィー専門施設に入院している筋ジストロフィーおよび類縁疾患の患者の入院例数、誕生日、性、入院年月日、診断名、診断根拠、人工呼吸器装着状況、栄養管理状況などの情報と、調査年月日から過去1年間の筋ジストロフィー病棟入院例を中心とした死亡事例数、死亡原因などの情報を継続的に収集している^{1)~8)}。歴史的に、わが国における筋ジストロフィーの医療は、研究班と筋ジストロフィー専門施設を中心として進められてきており、本データベースで、国内筋ジストロフィー専門施設での筋ジストロフィー医療の変遷を伺うことができる。

本データベースでは Duchenne 型筋ジストロフィー (Duchenne muscular dystrophy; DMD) 患者数の入院総数に占める割合がもっとも高く、全体の35～40%を占めてきた。本検討は、このデータベースに登録されている DMD 患者情報をもとに国内筋ジストロフィー専門施設の DMD の病状と死因の経年変化を解析し、国内筋ジストロフィー専門施設の DMD に対する医療の変化を把握することを目的とした。

対象・方法

1999～2012年の本データベースに登録されている DMD を対象とし、以下の検討をおこなった。1) 患者入院総数の推移、2) 患者年齢分布の変化、3) 人工呼吸療法施行例数の推移、4) 栄養管理法の推移、5) 死亡例の検討：死亡時期を、2000～2003年、2004～2007年、2008～2012年の3群に分け、死亡原因の変化を検討した。また、年代毎に、死亡例全体、心臓関連死、心臓関連死以外に分け、死亡時平均年齢を検討した。さらに、死亡時年齢を、20歳未満、20～30歳未満、30～40歳未満、40歳以上の4群に分け、年齢群ごとに死亡原因の違いを検討した。6) 診断根拠の検討：本データベースでの DMD 診断根拠は、1：臨床情報のみ、2：臨床情報と筋生検 (古典的病理組織学)、3：臨床情報と筋生検 (免疫組織学検査)、4：臨床情報と遺伝子検査の4分類の組み合わせに基づいている。ただし、情報収集では遺伝子検査の具体的方法の情報は求めていない。1999年と2012年での診断根拠の変化を、20歳未満、20～30歳未満、30～40歳未満、40歳以上の4群に分け比較した。7) 人工呼吸療法導入時期の変化：本データベースに登録されている DMD を生年月日で四つの年代群に分け、人工呼吸器導入年齢をエンドポイントとする Kaplan-Meier 法による生存曲線を作成した。各年代群は以下の通りである。A群：1957年～1972年9月生 (2012年10月1日時点で40歳以上)、B群：1972年10月～1982年9月生 (30～40歳未満)、C群：1982年10月～1992年9月生 (20～

*Corresponding author: 国立病院機構刀根山病院神経内科・小児神経内科 [〒560-8552 豊中市刀根山5-1-1]

¹⁾ 国立病院機構刀根山病院神経内科・小児神経内科

²⁾ 徳島文理大学保健福祉学部

³⁾ 国立病院機構東埼玉病院神経内科
(受付日：2013年11月4日)

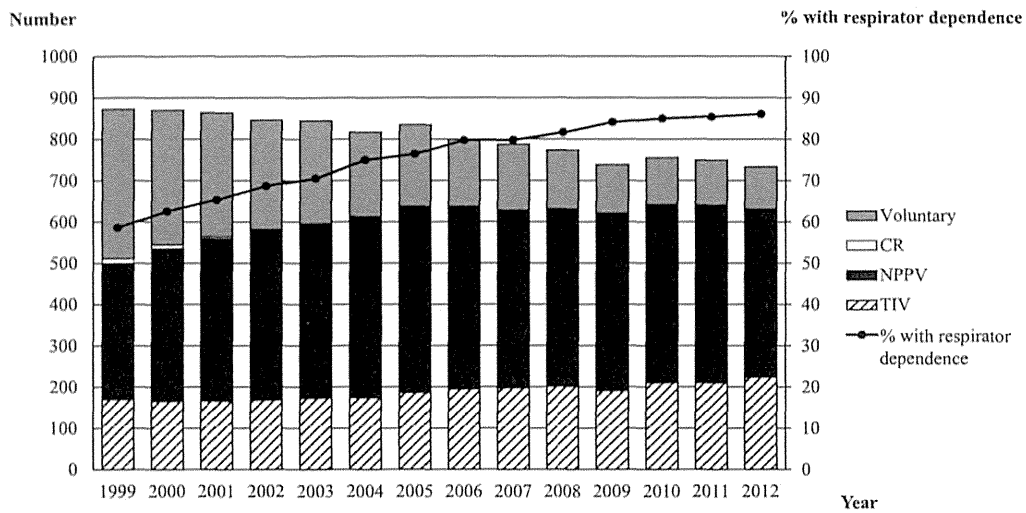


Fig. 1 Sequential changes in numbers of inpatients with DMD, respiratory method, rate of respirator dependence. The total number of DMD patients gradually decreased, whereas the rate of respirator dependence gradually increased from 58.6% in 1999 to 86.1% in 2012. The rate of TIV-dependent patients as compared to total DMD patients increased from 19.5% in 1999 to 30.0% in 2012, while that of NPPV-dependent patients increased from 37.3% in 1999 to 55.5% in 2012. DMD, Duchenne muscular dystrophy; CR, chest respirator; NPPV, non-invasive positive pressure ventilation; TIV, tracheal intermittent ventilation.

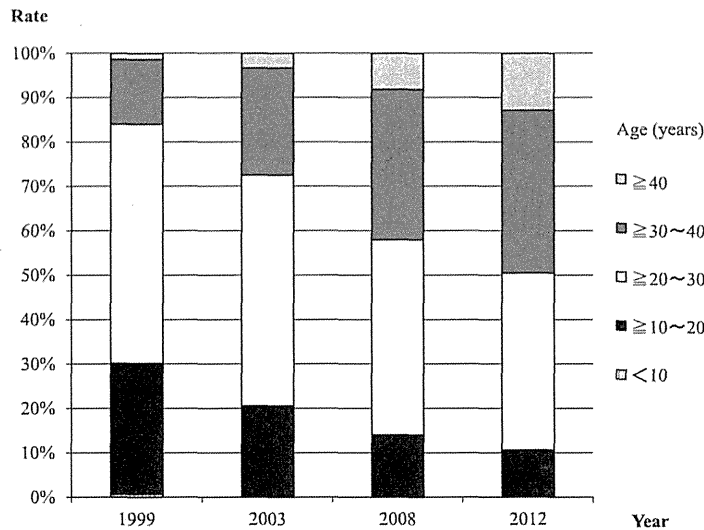


Fig. 2 Demographic changes in age distribution of inpatients with DMD.

In 1999, patients under 30 years old occupied 84% of all inpatients, then the rate of those aged 30 years and older gradually increased over time. In 2012, the rates of patients under 30 and those 30 years and older were nearly the same. The mean age of the inpatients gradually increased throughout the study period.

30歳未満), D群: 1992年10月以降生(20歳未満). 8) 生存分析: 死亡をエンドポイントとし Kaplan-Meier 法による生存曲線を作成した. 図表作成には, Microsoft Excel 2010 を, 生存曲線作成には SPSS ver. 21 をもちいた. 本データベース解析にあたり, 国立病院機構刀根山病院臨床研究審査委員会の承認をえた.

結 果

1) 1999~2012年の各年の総入院数は2,066~2,193例で, ほぼ一定であった. DMD入院総数は, 1999年は873例であったが, 各年度新規入院例数は平均60例程度で明らかな減少傾向はないものの, 死亡例をふくみ退院例数が多く, 入院

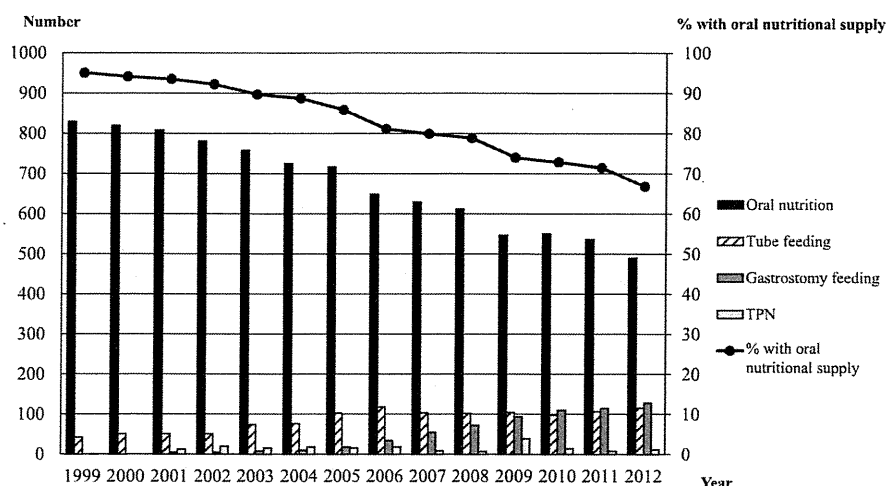


Fig. 3 Sequential changes in nutritional method and rate of oral nutritional supply in patients with DMD. The total number of DMD patients receiving oral nutrition gradually decreased. On the other hand, those receiving gastrostomy feeding gradually increased. Overall, the rate of oral nutritional supply gradually decreased. TPN, total parenteral nutrition.

総数は経年的に減少傾向で、2012年には733例になった (Fig. 1).

- 2) DMD入院患者の平均年齢は、1999年は、23.6歳であったが、徐々に上昇し、2003年は26.1歳、2008年は28.7歳となり、2012年には30.1歳となった。年代別構成では、1999年では30歳未満が全体の84%を占めていたが、徐々に高年齢層が増加し、2012年には30歳未満と30歳以上がほぼ同数になり、40歳以上の症例数は94例を数えた (Fig. 2).
- 3) 1999年の人工呼吸器装着患者数は512例で、人工呼吸器装着率は58.6%であったが、2012年の装着患者数は631例、装着率は86.1%と経年的に増加した。気管切開下人工呼吸療法 (tracheal intermittent ventilation; TIV) 例数は、1999年170例で、全体の19.5%に相当したが、2012年は202例と、全体の30.0%になった。非侵襲的陽圧換気療法 (non-invasive positive pressure ventilation; NPPV) は、1999年329例で、全体の37.7%に相当したが、2009年には、全体の58.0%と最高になり、2012年は407例と、全体の55.5%になった (Fig. 1).
- 4) 年度別の栄養管理方法の推移を Fig. 3 に示す。同一患者で複数の栄養管理方法をとることがあるため、経口摂取、経鼻あるいは経口経管栄養、胃瘻栄養、中心静脈栄養の各管理方法のべ例数と経口摂取率の変化をしるす。1999年の経口摂取率は95.1%であったが2012年には66.8%まで低下した。経鼻あるいは経口経管栄養は、2006年まで増加傾向であったが、それ以降はほぼ横ばいの状態である。一方、胃瘻栄養は経年的に増加し、2012年には129例を数え、2010年からは、経鼻あるいは経口経管栄養例数を上回っていた。
- 5) 2000～2012年の合計死亡報告例数は521例であった。死亡原因を、死亡時期で3群に分けたグラフを Fig. 4a に示す。各群とも、死因の半数は心不全・不整脈の心臓関連死、次

いで呼吸器感染症・呼吸不全の呼吸器関連死であったが、いずれも全死亡に占める割合は年代が新しくなるごとに減少した。一方、2008～2012年では、腎不全死が増加していた。また、Fig. 4b に死亡時平均年齢の推移を示す。心臓関連死の死亡時平均年齢、それ以外の原因による死亡時平均年齢ともに上昇傾向にあり、死亡時平均年齢は、2000年の26.7歳から、2012年の32.4歳になった。

死亡時年齢を、年齢別に4群に分けたグラフを Fig. 5 に示す。「気道出血死」「突然死」は40歳以上ではみとめられず、30歳以上で「腎不全死」がみとめられた。心臓関連死が占める割合は、20～30歳未満、30～40歳未満と年齢層上昇につれ減少傾向であったが、40歳以上では50%以上に増加した。

- 6) 1999年と2012年での診断根拠を年齢層別にみたグラフを Fig. 6 に示す。ジストロフィン遺伝子変異あるいは生検筋でのジストロフィン発現がないことが確認されていない症例は1, 2に相当し、各年代で占める割合は、1999年で50～70%、全体では52.3%であったが、2012年には43.7%に減少した。DMDの診断確定例の割合は、2012年のいずれの年齢層も、1999年のどの年齢層よりも高く、いずれの年度も若年層ほど診断確定例の割合が高い傾向であった。
- 7) 本データベースに登録されたDMD 1,550例中、人工呼吸器呼吸器導入時期・退院後の転帰を確認できない617例を除いた933例で検討した人工呼吸療法導入時期の変化を Fig. 7 に示す。各群は、A群:151例、B群:364例、C群:336例、D群:82例であった。導入時平均年齢は、A群: 25.3 ± 0.5 歳 (平均 \pm 標準誤差)、B群: 22.6 ± 0.3 歳、C群: 19.9 ± 0.3 歳、D群: 17.2 ± 0.3 歳と、年代が若いほど人工呼吸器導入は早期であった。
- 8) 本データベースに登録されているDMD 1,550例中、退院

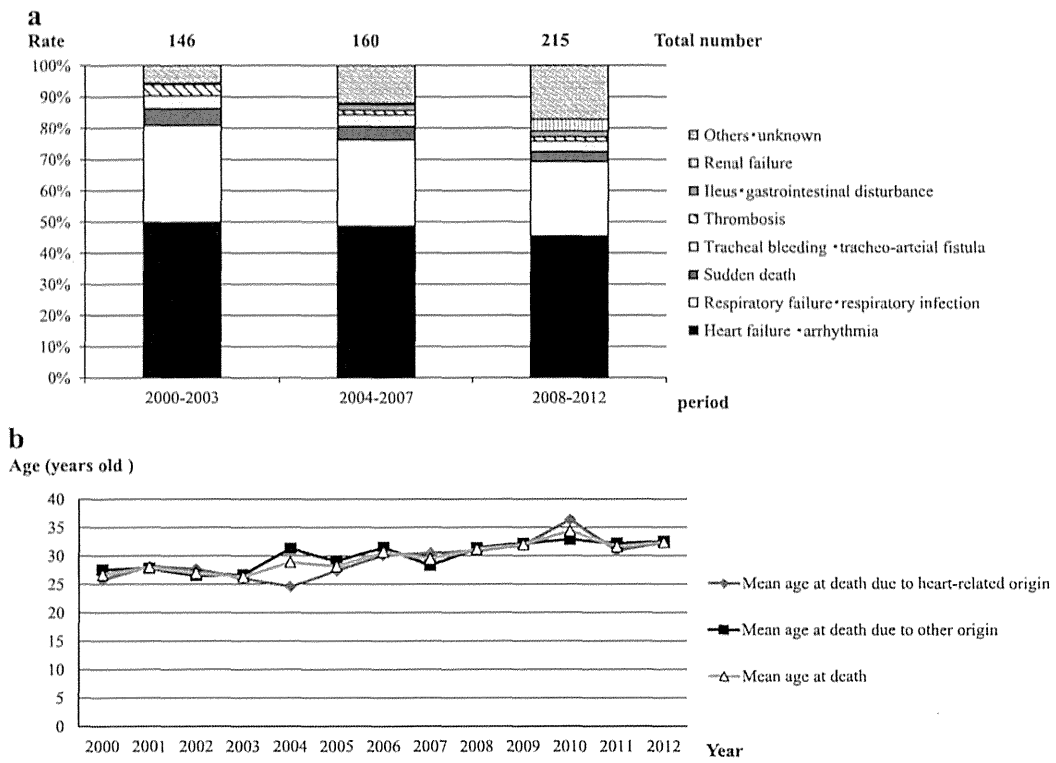


Fig. 4 Causes of death in 3 multiple-year periods (a) and sequential changes in mean age at death (b).

a: approximately half of the causes of death in each period had a heart-related origin, namely heart failure or arrhythmia. The next most common had a respiratory-related origin, such as respiratory failure or respiratory infection. As a newly reported cause of death, renal failure increased in the period from 2008 to 2012. b: the mean age of death was 32.4 years old in 2012 as compared to 26.7 years old in 2000. The mean age of death due to heart-related and other origins gradually increased throughout the study period.

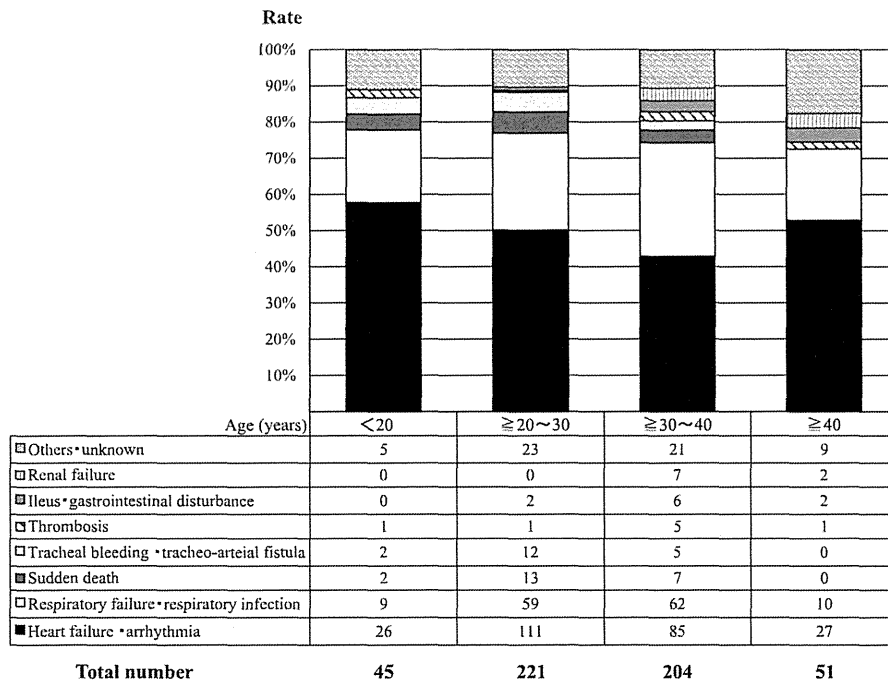


Fig. 5 Cause of death classified by age at death.

The two most common causes of death in each group were heart-related and respiratory-related. Tracheal bleeding and sudden death did not appear in patients in their 40s. Renal failure only appeared in patients greater than 30 years old.

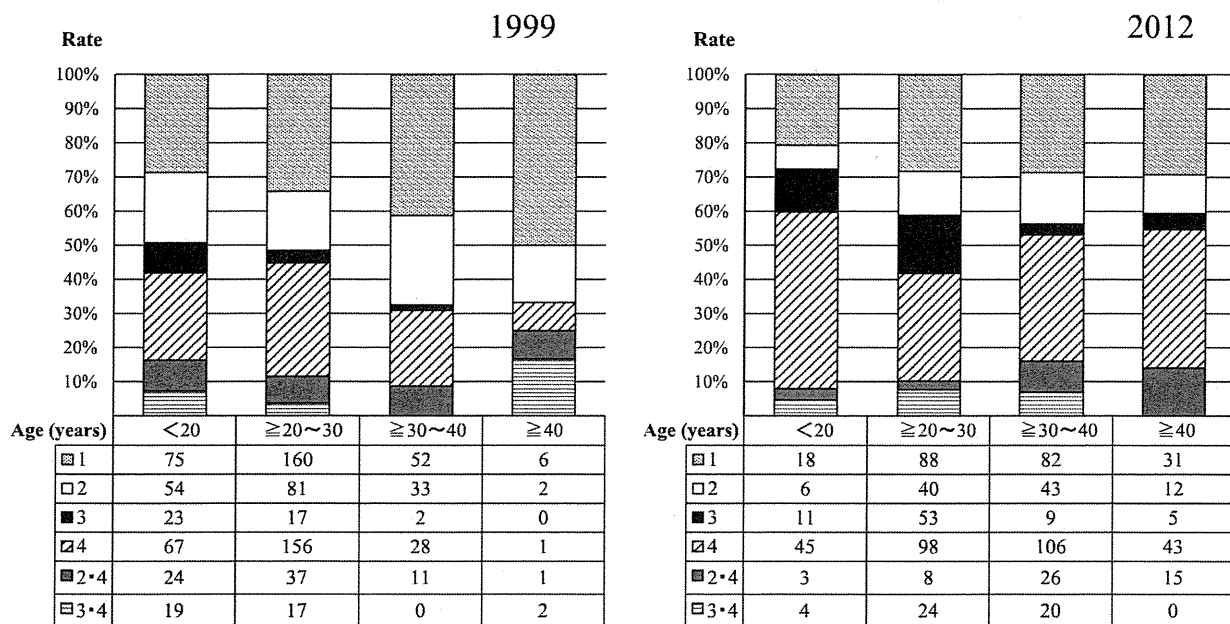


Fig. 6 Diagnostic evidence of DMD.

1: clinical information, 2: clinical information and classic muscle pathology findings, 3: clinical information and muscle pathology findings obtained with immunohistological method, 4: clinical information and gene analysis, 2・4: combination of 2 and 4, 3・4: combination of 3 and 4. The overall rate of diagnosis based on Dystrophin abnormality was higher in 2012 than in 1999. In addition, that rate of diagnosis was higher in younger patients in both 1999 and 2012.

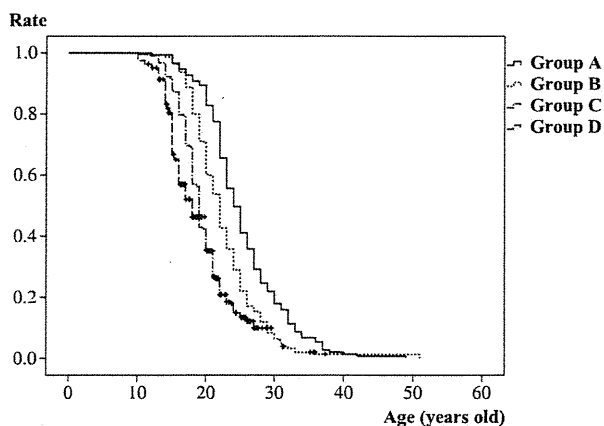


Fig. 7 Introduction of artificial ventilation for DMD patients by age group (Kaplan-Meier analysis).

Group A: born between September 1957 and September 1972 (≥ 40 years old on October 1, 2012) (n = 151). Group B: born between October 1972 and September 1982 (≥ 30~40 years old) (n = 364). Group C: born between October 1982 and September 1992 (≥ 20~30 years old) (n = 336). Group D: born after October 1992 (< 20 years old) (n = 82). Introduction of artificial ventilation became earlier in more recent generations.

後の転帰の確認できない277例を除いた1,273例をもちいて作成した生存曲線を Fig. 8 に示す. 平均値は 37.5 ± 0.4 歳 (平均 ± 標準誤差), 中央値は 37.0 ± 0.6 歳であった.

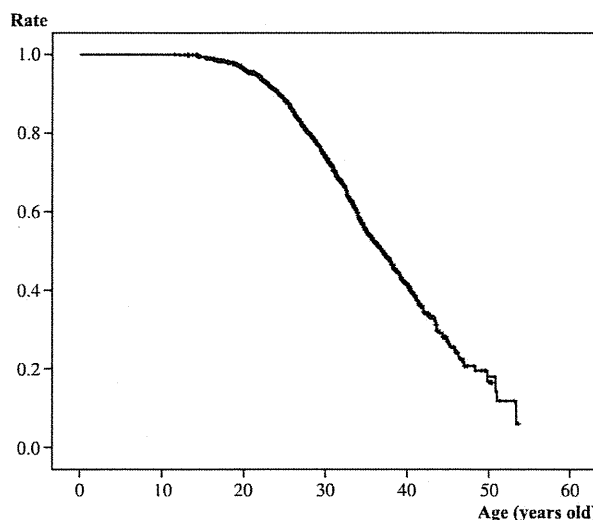


Fig. 8 Survival curve (Kaplan-Meier analysis).

A survival curve was produced from 1,273 of the 1,550 DMD cases, with 277 excluded for lack of confirmed outcome after discharge.

考 察

本検討は, データベースをもちいた既報告よりもさらに長期にわたるデータをもちい¹⁾⁻⁸⁾, 最近14年間の国内27筋ジストロフィー専門施設のDMD入院患者の実態を示したもの

である。

筋ジストロフィー病棟は、筋ジストロフィー児に就学の機会と医療を提供するために、1979年までに全国27施設に約2,500床が整備された。開設当時は診断や療育を目的とする入院が多く、歩行可能な学童期のDMD患児が多数入院し、隣接する病弱養護学校に通学していた⁶。時代の変化とともに、地域の普通小中学校、養護学校は、徐々に筋ジストロフィー児を受け入れるようになり、就学の機会は在宅でも提供可能。医療の提供も外来通院で可能な状況へと変化していった。就学を目的とした入院が減る一方、人工呼吸療法の積極的導入や心不全治療などDMDに対する医学的管理方法は進歩した⁹⁻¹⁵。本データベースに情報を提供している複数の筋ジストロフィー専門施設からも自施設での成績が報告され、筋ジストロフィー医療の進歩を伺うことができる¹⁶⁻¹⁸。

本データベースの情報収集を開始した1999年は、筋ジストロフィー医療の中に、NPPVを中心とする人工呼吸療法がすでに浸透し、在宅人工呼吸療法が一般的医療として認知されている時期であった。すでに歩行可能なDMD児の入院はなく、成人に達した症例が全体の80%以上を占め、人工呼吸療法を施行している例は38%に達していた⁸。年度を追うごとに、DMDの入院例数は減少する傾向を示していたが、DMD入院患者の平均年齢、人工呼吸療法施行率は上昇した。

DMDに対しては、1982年頃から気管切開による人工呼吸管理がおこなわれるようになり¹⁹、1980年代後半にはじめてNPPVがDMD患者に導入された時期は、呼吸不全が進行してからの導入をおこなうことが一般的であった¹⁹⁻²¹。人工呼吸療法導入の基準は施設や症例によりことなるが、自発呼吸代償困難となつてからの比較的高齢で導入される傾向にあった²¹。しかしながら、呼吸理学療法の変化、排痰補助装置やポータブル式人工呼吸器技術の進歩とともに、より積極的に、より早期からの人工呼吸療法導入をおこなう方向に変化してきている^{12,17-19}。現在、人工呼吸療法はNPPVが第一選択であり、TIV開始例はNPPVで対応困難となった例あるいは対応困難な例などである^{12,15}。本データベースでの人工呼吸療法新規導入例もこうした基準で呼吸療法が選択されている。本検討での年代別人工呼吸療法導入時期は、高齢群ほどより高齢で人工呼吸療法を導入されていた。本検討症例は入院例に限定されており、DMD患者全体での検討ではないという点において偏りがあるといわざるをえないものの、こうした人工呼吸療法導入の基準の変化を如実に示したものと考えられる。

栄養管理方法も徐々に変化した。経口摂取可能例が大多数ではあるが、その数は徐々に減少し、経管栄養管理数が増加した。その内訳は、経鼻経管あるいは経口経管栄養から胃瘻栄養に移りつつある。国内筋ジストロフィー専門施設に対しておこなったアンケート調査では、胃瘻栄養の導入理由でもっとも多かったのは嚥下困難で、栄養状態不良は導入理由としての認識は低かったが、胃瘻造設後の良い点としてもっとも多くあげられていたのは栄養状態の改善であった²²。胃瘻栄養導入による合併症に対する注意は必要だが、呼吸不全

進行期に導入されていた人工呼吸療法が徐々に導入時期が早まっているのと同様、今後は栄養状態を良好に保つために、嚥下障害初期からの胃瘻造設が進められるであろう²²。

年代別の死因の検討では、死因の半数が心臓関連死ついで呼吸器関連死であることに年代ごとの変化はなかった。しかし、死亡時平均年齢は徐々に上昇し、データベース情報収集開始以後も進歩し続ける集学的な医療的介入の有効性を示したものと考えられる。また、30歳代までにしかみられなかった気管動脈瘻・気道出血は気管切開後の合併症としてとらえられるが、気管切開長期例でもみとめられるものの、発症リスクを抱える症例は40歳代になるまでに発症していると考えるのが自然であろう²³。胸骨切除など外科的介入による発症リスクを下げる手技の拡大が望まれる²⁴。また、腎不全死はもっとも新しい年代での報告が増えており、寿命延長の結果として新しくみとめられるようになった死因として注目すべきであろう²⁵。

1999年ではDMDの診断は、臨床診断あるいは免疫組織化学によらない筋病理での診断例が多かった。遺伝子検査の普及にとともに、1999年では臨床診断にとどまっていた例が、あらためて遺伝子検査により診断が確定されることもあることなどから、2012年ではDMD診断確定例の割合が増加したと考えられる。臨床診断あるいは免疫組織化学での検討をおこなっていない筋病理診断例には、DMDではない例がふくまれる可能性があるが、ジストロフィン遺伝子検査で変異が発見されるのはジストロフィン異常症の60%程度に留まり、一部の立毛筋での検討可能例を除き²⁶、筋組織での免疫組織化学検討不可能例がほとんどである。検討データ内にDMD診断未確定例をふくむのは本調査研究での限界でもある。

Kaplan-Meier法による生存曲線での患者生存平均年齢は37.5歳であった。本データベースをもちいた本法では、データは入院患者に限定されており、各年代のDMD全例把握をしたデータではないため、解釈に注意が必要である。すなわち、たとえば現在生存している40歳以上のDMDの、すでに若年で死亡した同世代の患者データは収集・反映されていない。よって、カーブが高齢側にシフトした状態であると考えられる。これは、本データベースに情報を提供している複数の筋ジストロフィー専門施設が報告している生存分析結果が各施設内のほぼ全症例を追跡した結果であることと、大きく違う点である¹⁶⁻¹⁸。

また、2012年入院例のうち、40歳以上が94例と全体の10%以上を占めた。集学的治療の結果といえるが、なぜ同じ医療をおこなっていても長生きできる群とそうでない群が生じるのであろうか。最近、DMDの病状進行に影響するmodifierが注目されている²⁷。DMDの正確な診断とあわせ、こうしたmodifierがDMDの生命予後に関連するかなど、今後検討する必要がある。

入院患者の平均年齢は上昇し、人工呼吸器装着例・経管栄養例の増加など筋ジストロフィー病棟入院患者の重症化は明らかである。現在では、一部の就学児をのぞけば、入院患者のほとんどは成人であり、筋萎縮性側索硬化症など神経難病

を中心に疾患の種類も多岐にわたるうえ、医療的ケアの依存度の高い患者が大半である^{1)~3),5),7),8)}。これには、2005年に成立した自立支援法に基づく契約入院制度も影響すると考えられる。現在の筋ジストロフィー病棟は設立当時とはまったくことなつた様相を呈している。筋ジストロフィー病棟とよばれた病棟の多くは、現在療養介護病棟となり、その社会的役割は大きく変わった。

現在、エクソスキッピング療法、リードスルー療法などの国際共同試験が進められ²⁸⁾、国内でも患者登録システムや臨床試験ネットワークの構築がおこなわれるなどDMDの治療の方向性も変わりつつある²⁹⁾。また、厚生労働省精神・神経疾患研究開発費「筋ジストロフィーの治験拠点整備、包括的診療ガイドラインの研究」班、日本神経学会、日本小児神経学会合同の、一般医家を対象としたDMD診療ガイドラインも公開予定である。この診療ガイドラインの礎となっているのは、これまで長年にわたり培われてきた、国内27筋ジストロフィー医療専門施設の医療、看護の成果に他ならない。筋ジストロフィー病棟の社会的役割は、その設立当時とはまったくことなり、その名前すら死語となりつつあるが、今後の筋ジストロフィー医療の方向性を決める情報源として、本データベースのもつ役割・意義は大きい。

謝辞：本研究は、平成11~13年度厚生省精神・神経疾患研究委託費「筋ジストロフィー患者のケアシステムに関する総合的研究」班、平成14~16年度厚生労働省精神・神経疾患研究委託費「筋ジストロフィーのケアシステムとQOL向上に関する総合的研究」班、平成17~19年度厚生労働省精神・神経疾患研究委託費「筋ジストロフィーの療養と自立支援のシステム構築に関する研究」班、平成20~21年度厚生労働省精神・神経疾患研究委託費、平成22年度厚生労働省精神・神経疾患研究開発費「筋ジストロフィーの集学的治療と均てん化に関する研究」班、平成23~24年度厚生労働科学研究費補助金「筋ジストロフィー診療における医療の質の向上のための多職種協働研究」班の分担研究によつた。

本データベースの収集にご協力くださった歴代筋ジストロフィー研究班主任研究者、分担研究者、研究協力者の先生方に深謝いたします。

橋本和季、黒田健司(旭川医療センター)、石川悠加(八雲病院)、高田博仁、小山慶信、今 清覚(青森病院)、小林 顕、工藤重幸、間宮繁夫、和田千鶴(あきた病院)、齋藤 博、今井尚志、吉岡 勝(西多賀病院)、大矢 寧、小牧宏文(国立精神・神経医療研究センター)、川城丈夫、望月仁志、中山可奈(東埼玉病院)、本吉慶史、宮崎 泰、三方崇嗣(下志津病院)、土屋一郎、石原傳幸、小森哲夫(箱根病院)、岩崎文子、中島 孝(新潟病院)、狩野 操、大野一郎、駒井清暢(医王病院)、二村敦朗、上野陽一郎、渡邊宏雄、金子英雄(長良医療センター)、酒井素子、小長谷正明(鈴鹿病院)、小西哲郎、大江田知子(宇多野病院)、神野 進、藤村晴俊(刀根山病院)、陣内研二、三谷真紀(兵庫中央病院)、松村隆介(奈良医療センター)、石瓶紘一、福田清貴(広島西医療センター)、河原仁志、藤崎敏行、吉岡恭一(松江医療センター)、橋口修二(徳島病院)、藤井直樹、池添浩二、荒畑 創(大牟田病院)、直江弘昭、杉本峯晴、今村重洋、西田泰斗(熊本再春荘病院)、渋谷統壽、福留隆康、松尾秀徳(長崎川棚医療センター)、島崎里恵(西別府病院)、大庭健一、齊田和子

(宮崎東病院)、福永秀敏、餅原一男、中武孝二、植村安浩、丸田恭子(南九州病院)、黒野明日嗣、石川清司、諏訪園秀吾(沖縄病院)(各研究者の所属施設名は、現在の施設名称とした)

※本論文に関連し、開示すべきCOI状態にある企業、組織、団体はいずれもありません。

文 献

- 1) 川井 充, 福永秀敏. 神経・筋政策医療ネットワークにおける筋ジストロフィー患者データベースの構築. 厚生労働省精神・神経疾患研究委託費, 筋ジストロフィー患者のケアシステムに関する総合的研究, 平成11~13年度研究報告書. 2002, p. 263-273.
- 2) 夢田羅勝義, 福永秀敏. 筋ジストロフィーデータベース. 厚生労働省精神・神経疾患研究委託費14指-6, 筋ジストロフィーのケアシステムとQOL向上に関する総合的研究, 平成14~16年度総括研究報告書班. 2005, p. 201-204.
- 3) 夢田羅勝義, 福永秀敏, 川井 充. 国立病院機構における筋ジストロフィー医療の現状. 医療2006;60:112-118.
- 4) 夢田羅勝義, 神野 進, 藤村晴俊. 筋ジストロフィーデータベース調査—Duchenne型筋ジストロフィー進行例の臨床像—. 厚生労働省精神・神経疾患研究委託費17指-9, 筋ジストロフィーの療養と自立支援のシステム構築に関する研究, 平成17~19年度総括研究報告書. 2008, p. 322-324.
- 5) 夢田羅勝義, 神野 進. 筋ジストロフィーデータベース調査—筋ジストロフィー病棟の現状—. 厚生労働省精神・神経疾患研究委託費17指-9, 筋ジストロフィーの療養と自立支援のシステム構築に関する研究, 平成17~19年度総括研究報告書. 2008, p. 325-328.
- 6) 夢田羅勝義, 神野 進. Duchenne型筋ジストロフィーの人工呼吸管理とその予後. 医療2008;62:566-571.
- 7) 齊藤利雄, 夢田羅勝義, 藤村晴俊ら. 筋ジストロフィー病棟入院患者データベース. 厚生労働省精神・神経疾患研究開発費, 筋ジストロフィーの集学的治療と均てん化に関する研究(筋ジス研究神野班), 平成22年度研究成果報告書・論文集. 2011. p. 論文集1-6.
- 8) Saito T, Tatara K. Database of wards for patients with muscular dystrophy in Japan. In: Hegde M, Ankala A, editors. Muscular dystrophy. Croatia: Intech; 2012. p. 247-260.
- 9) 田村拓久, 渋谷統壽. Duchenne型筋ジストロフィーの慢性心不全の治療にcaptoprilは有効である. 神経内科1995;42:22-26.
- 10) 田村拓久, 渋谷統壽, 飯田光男ら. Duchenne型筋ジストロフィー患者の慢性心機能障害に対するカプトリル治療の臨床評価. 臨医薬1996;12:3635-3646.
- 11) Ishikawa Y, Bach JR, Minami R. Cardioprotection for Duchenne's muscular dystrophy. Am Heart J 1999;137:895-902.
- 12) Finder JD, Birnkrant D, Carl J, et al. Respiratory care of the patient with Duchenne muscular dystrophy. ATS consensus statement. Am J Respir Crit Care Med 2004;170:456-465.
- 13) Matsumura T, Tamura T, Kuru S, et al. Carvedilol can prevent cardiac events in Duchenne muscular dystrophy. Intern Med 2010;49:1357-1363.
- 14) Bushby K, Finkel R, Birnkrant DJ, et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and

- pharmacological and psychosocial management. *Lancet Neurol* 2010;9:77-93.
- 15) Bushby K, Finkel R, Birnkrant DJ, et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 2: implementation of multidisciplinary care. *Lancet Neurol* 2010;9:177-189.
 - 16) 小長谷正明, 酒井素子, 若山忠士ら. Duchenne 型筋ジストロフィーに対する間歇的陽圧人工呼吸療法の延命効果と死因の変遷. *臨床神経* 2005;45:643-646.
 - 17) Ishikawa Y, Miura T, Aoyagi T, et al. Duchenne muscular dystrophy: survival by cardio-respiratory interventions. *Neuromuscul Disord* 2011;21:47-51.
 - 18) 松村 剛, 齊藤利雄, 藤村晴俊ら. Duchenne muscular dystrophy 患者の経時的死因分析. *臨床神経* 2011;51:743-750.
 - 19) 松村 剛. Duchenne 型筋ジストロフィー診療の変遷. *神経内科* 2013;79:157-164.
 - 20) 大竹 進. 筋ジストロフィーに対する鼻マスクによる人工呼吸 (NIPPV) の試み. *リハ医学* 1992;29:817-822.
 - 21) 石原傳幸. 筋ジストロフィーの健康管理. *脳と発達* 2004;36:130-135.
 - 22) Mizuno T, Komaki H, Sasaki M, et al. Efficacy and tolerance of gastrostomy feeding in Japanese muscular dystrophy patients. *Brain Dev* 2012;34:756-762.
 - 23) Saito T, Sawabata N, Matsumura T, et al. Tracheo-arterial fistula in tracheostomy patients with Duchenne muscular dystrophy. *Brain Dev* 2006;28:223-227
 - 24) 国吉真行, 比嘉 昇, 饒平名知史ら. 未破裂気管腕頭動脈瘻に対する胸骨 U 字状切除術—簡便なアプローチ. 予防的手術としての有用性—. *国立沖縄医誌* 2010;30:11-17.
 - 25) 松村 剛, 齊藤利雄, 藤村晴俊ら. Duchenne 型筋ジストロフィー進行例では腎機能障害が多い. *臨床神経* 2012;52:211-217.
 - 26) Niiyama T, Higuchi I, Sakoda S, et al. Diagnosis of dystrophinopathy by skin biopsy. *Muscle Nerve* 2002;25:398-401.
 - 27) Flanigan KM, Ceco E, Lamar KM, et al. LTBP4 genotype predicts age of ambulatory loss in Duchenne muscular dystrophy. *Ann Neurol* 2013;73:481-488.
 - 28) Goemans NM, Tulinius M, van den Akker JT, et al. Systemic administration of PRO051 in Duchenne's muscular dystrophy. *N Engl J Med* 2011;364:1513-1522.
 - 29) Nakamura H, Kimura E, Mori-Yoshimura M, et al. Characteristics of Japanese Duchenne and Becker muscular dystrophy patients in a novel Japanese national registry of muscular dystrophy (Remudy). *Orphanet J Rare Dis* 2013;8:60.

Abstract

Changes in clinical condition and causes of death of inpatients with Duchenne muscular dystrophy in Japan from 1999 to 2012

Toshio Saito, M.D.¹⁾, Katsunori Tatara, M.D.²⁾ and Mitsuru Kawai, M.D.³⁾

¹⁾Division of Child Neurology, Department of Neurology, National Hospital Organization Toneyama National Hospital

²⁾Faculty of Health and Welfare, Tokushima Bunri University

³⁾Department of Neurology, National Hospital Organization National Higashisaitama Hospital

To elucidate changes in medical treatment for Duchenne muscular dystrophy (DMD) in Japan, we analyzed the clinical courses and causes of death of inpatients with DMD registered in the muscular dystrophy ward database of 27 hospitals in Japan specializing in muscular dystrophy treatment since 1999. The total number of hospitalized cases in 1999 was 873, which gradually reduced to 733 in 2012. The mean age of DMD patients in 1999 was 23.6 years old, while that was 30.1 years old in 2012, with patients 40 years and older accounting for 94 cases in the latest year. The respirator dependent rate gradually increased from 58.6% in 1999 to 86.1% in 2012. Artificial respiration therapy was introduced earlier in more recent years and the mean age in recent years was shown to be 17.2 years old. The oral nutritional supply rate in 1999 was 95.1%, which fell to 66.8% in 2012, while gastrostomy feeding gradually increased to 129 cases in 2012. The rate of clinical diagnosis of DMD was 52.3% in 1999 and decreased to 43.7% in 2012, which showed progress towards more accurate diagnosis of DMD. From 2000 to 2012, 521 deaths were reported, with approximately half of the causes heart related, followed by respiratory related. The mean age of death gradually increased to 32.4 years old in 2012 from 26.7 years old in 2000. The mean age of survival of all DMD patients was 37.5 years old. Progress in multidisciplinary medical care for respiratory failure, cardiomyopathy, nutritional problems, and other related factors has extended the lifespan of DMD patients.

(*Clin Neurol* 2014;54:783-790)

Key words: ward for patients with muscular dystrophy, Duchenne muscular dystrophy (DMD), artificial ventilation, multidisciplinary medical care

難病の画期的治療法、 HAL-HNOIの開発における哲学的転回

中島 孝

まったく新しい医薬品や医療機器の開発は一人の患者の疾患の転帰を変えるだけでなく、患者の生活を変え、周りの人々の生活も変え、社会全体をも変える力がある。発明、イノベーションを行う担当者は自分が思い描いたこの新たな世界に一気に駆け上がろうとするが、その際に使えるのは旧来の言葉とシステムでしかなく、苦勞しながら螺旋階段を一步一步歩むほかない。新しい技術を現代の社会システムに適合させるために使えるのは旧来の方法しかないのである。

治療法が新しい概念に基づく画期的なものであるほど、感動と共に世界に存在することが可能はずなのだが、斬新であるほど、社会的承認のプロセスは容易ではなく、その治療法は本来何なのかを古い言葉で説明しなくてはならない。新しい治療技術の効果と安全性を評価するためには、新しい認識論や新しい方法論でおこなう必要があるにもかかわらず、古い基準と言葉で評価しなければならぬのである。このため、医学、工学だけではなく、人文社会学など

の多分野の研究者集団が研究に参画し、プロジェクトを構成する必要性がでてくる。

科学技術の革新

先行する米国の巨大科学プロジェクトの成功事例として、マンハッタン計画が参照され、戦争遂行のための挙国一致政策によってのみ、科学技術は最高に発展できると誤解されることが多い。一方でアポロ計画により、未知への探検が戦争という極限状態より技術革新の観点からすぐれていることをNASAは示している。我々は、真の技術革新は戦争によって促進されるという説をとらない現代社会における技術革新の最前線は、治療法が確立されず、社会生活上も大変な疾患群の研究すなわち難病研究にあると考える。そこにあらゆる叡智を結集することで、科学は変革され進歩できる。

米国の巨大科学プロジェクトは多分野の専門家の連携チーム(multidisciplinary team)を基本とするが、責任が水平的に分散され

る問題を補うために、プロジェクトリーダーに強い権限、責任、予算をあたえ、評価によりフィードバックするシステムを作った。縦割りのな専門家集団の長に強力なリーダーシップを渡したのではない。このような巨大プロジェクト推進方法を保健医療生命科学分野に導入したのが、米国のNIH (National Institutes of Health) である。そこでは、NIH主導治療とコンセンサス会議などを通して、数々の難病に関する画期的治療法の開発研究や社会化が行われている。

NIHが教えるもの

米国の厚生省 (Health and Human Service) に所属する医師、生命科学者達と米国の軍医と軍事医療科学者が一体となって、軍事目的ではなく、アメリカが世界のリーダーとして存在するために、世界規模の医療研究をおこなう巨大な研究所群と病院がNIHである。NIHとは研究費の採択分配・評価機構であると同時に、研究実践組織の集合システムであるが、その一つに、NLM (米国立医学図書館) がある。地下に施設を展開し、本としての所蔵をめざすのではなく、古代から現代までのあらゆる医学情報やゲノム・蛋白・病原菌、微生物など生物体 (lifeform) の情報と関連情報をデータ化し、最新のインフォマティクスで閲覧可能な状態として提供している。中央に位置する病院はクリニカルセンターと呼ばれるが、通常の医療を行う病院ではなく、臨床試験・治療を実施するための病院で、プロジェクトに合致する患者、正常者が比較対照群間試験、コーホート研究などのためにリクルートされる。多種多様の基礎研究所がその周りをとりかこみ、臨床研究のための基礎研究を行っている。臨床試験・治療のための生命医学倫理学研究の多くは近くのジョー

ジタウン大学ケネディ研究所で行われる。NIHはさらに、組織の内部だけでなく、外部の研究所、病院に研究プロジェクトを公募し資金援助している (extramural program)。

研究者になろうとした人生の前半に、米国の資金によりNIHで二年半にわたり研究プロジェクトに参加した。そこでの経験が今研究代表者として行っている「厚生労働省難治性疾患等実用化 (克服) 研究事業、希少性難治性疾患神経・筋難病疾患の進行抑制治療効果を得るための新たな医療機器、生体電位等で随意コントロールされた下肢装着型補助ロボット (HAL-HNOI) に関する医師主導治療の実施研究」の推進にこれほどまで役立つとは思わなかった。

ロボットスーツHALの治療

ロボットスーツHALはHybrid Assistive Limbの略であり、外骨格型 (exoskeleton type) の装着型ロボットである。後半に詳細を解説するが、生体電位駆動型であることが特徴である。筑波大学のサイバニクス研究センターの山海嘉之教授が一九九一年から研究に着手し発明したもので、関連する特許は国に属している。この機器は、医療機器として構想されたが、人のエンハンスメント技術と理解されたり、義足などの補装具と理解されたりすることがある。

医療機器とは、「人若しくは動物の疾病の診断、治療若しくは予防に使用され、または人若しくは動物の身体の構造若しくは機能に影響を及ぼすことが目的とされている機械器具等 (医療用品、歯科材料、衛生用品など) である」と薬事法で定められている。ロボットスーツHALはクラス2と位置づけられるが、HALのように新規の機器の場合は薬事申請のために、法に基づく臨床試験すなわち

治験をおこなう必要がある。

Code E6

現代における治験はグローバリズムの下で、医薬品の許認可のための科学 (regulatory science) を共通化するためにICH、すなわち日米EU医薬品規制調和国際会議 (<http://www.ich.org>) で作成したガイドラインに基づいて行われている。ICHのガイドラインにかかれたコードであるE6, Good Clinical Practice (GCP) が翻訳され、一九九七年に、日本の薬事法に適合させた「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」(厚生省令第二十八号) が施行された。これはGCP省令とあって、日本の治験の実施形式を法的にさだめた。

難病患者、障がい者、差別された民族、捕虜などの「生きるに値しない生命 (Lebensunwertes Leben)」とされた人々は集中キャンプでナチスにより無駄に人生をおわらせられる必要はなく、医学実験に参加させることで人類にとり有意義に生命を終えることができる」と主張したドイツ医師達の考えは否定された。ニュルンベルク医師裁判では多くの医師が死刑とされた。

これを踏まえて、ニュルンベルク綱領、ヘルシンキ宣言で人体実験、臨床試験に対するCodeがつくられたが、その原点におかれているのは、臨床試験の適否は人類にとってよいか否かの客観判断以上、被験者自身がその医学実験が自分にとってよいかどうか主観的に決めるべきであるという原則である。被験者が難病患者であろうと、死に瀕している人であろうと、死刑囚であろうと、それは変わらない。その手続きとして現代の臨床試験ではCode E6 GCPが

定められたのである。これによるものは単なる臨床試験ではなく、治験とよばれる。治験では、標準手順書、治験薬概要書(または治験機器概要書)、治験実施計画書を事前に作成し、治験審査委員会で承認後、十分に説明を受けた被験者が自由な意思で文書により同意し、治験が開始される。治験はモニタリングされるだけでなく、第三者から監査され、さらに、許認可当局も監査をおこなうという手順をとる。このようにすることで、科学性と倫理性が十分ある臨床データが得られ、医薬品・医療機器は承認申請が可能となる。

医師主導治験

企業主導では希少難病などの分野で多額の費用がかかる治験に消極的であることなどを理由に、公的資金による治験を前提として、二〇〇三年薬事法の改正で医師自身が自ら治験を主導することが可能になった。企業依頼者ではなく、自ら治験を実施する者として、治験責任医師が、GCP省令を遵守し、各種の手順書と治験実施計画書を作成し、院内治験審査委員会に諮り、治験計画を届けるもので、多施設共同治験の場合はさらに治験調整医師をおく。資金提供者が国になることで、米国で行われているNIH主導治験と同様な治験が日本で可能になったわけである。未承認の薬物・機械器具の提供を受けて治験を行うことで、収益目的ではなく、疾患専門医が患者さんの真に望むアウトカムを主要評価項目として、治験プロトコルを作成できる可能性が生まれた。患者主体の治験という概念を理想とするのが医師主導治験なのである。

サイバネティクスからサイバニクスへ

ウイナーとフォン・ノイマンは二人とも、戦争協力者として技術革新プロジェクトに参加した数学者であるが、正反対の考え方をしていた。

フォン・ノイマンはゲーム理論を築き、医療分野で医療経済学、医療アウトカム研究、医療倫理学に利用されている。「不確実性下にある個人は、期待効用を最大化するように意思決定し、行動する」と考える期待効用理論により、医療経済における効用値 (utility) の考え方が提案された。この効用値概念をQOL (生活の質) とすることで、一般的に保健医療福祉従事者の考えているQOL概念を変質させると同時に、医療倫理学も変えてしまった。たとえば、三人の遭難者 (患者) がいるのに、二人乗りの救命ボートが一隻しか供給されない場合にだれを救命するのが倫理的か、経済的か、というような使われ方をする。つまり、そのような場合に、どの人を救うのが倫理的に正しい判断なのか、効用値からみて分配的正義があるのかを議論するのである。ゲーム理論の特徴は、ゲームの構成要素を変えたり、参加者自体を変えたり、ルールそのものを変えたりして、解決しようとしめない。本来、現実に必要なのは、座席を二人から三人に改造することができるかどうかの能力であり、もう一隻の舟を至急調達できるかどうかであり、それができなければイノベーションを行えばよいはずなのだが、ゲーム理論ではそのような解決方法を一切とらない。主体は変化しないまま、意思決定し最高のゲームをおこなうよう振る舞うものと考ええる。

ウイナーはこのゲームの理論と正反対に、参加者自身を制御・変

化させる理論として、サイバネティクス理論をうち立てた。現代の新幹線が目的通り定時運行できるのも、人工衛星を予定した静止軌道にのせるのも、ハイブリッドカーがエンジンと電気モータを組み合わせて、思い通り動くのもサイバネティクスによる制御技術があるからである。百科全書的な広い知識の下で、あらゆる生命体、神経系、社会システム、機器の動的な制御についての学問が再構築された。サイバネティクスの語幹に「サイバー・操舵」を当てたのは、人の意図にしたがって機器システムを制御する技術と考えたからだ。

サイバニクス (Cybernetics) とはHALの基本的な原理として山海嘉之教授が、サイバネティクスにさらにメカトロニクスとインフォマティクスを加えて発展させた用語である。人が機器を操作するのはサイバネティクスだが、サイバニクスでは、機器は人に装着することで、人の動きと協調して共に動き、機器を操作する操縦桿やキーボードはない。人と機器は電線で直接結ばれ、機器と信号交換をリアルタイムでおこない自分の意思通りに機器と体が動くのである。それがサイバニクスである。

サイバニクスによる随意運動障害治療

随意運動は人が内的環境を自ら整え、主体的に生きていく際に重要な機能である。たとえば、人は水が飲みたいときに随意的に必要な量の水を飲めなければ、生体の恒常性は維持できなくなり生存できなくなる。

随意運動障害を来す病気は様々であり、脳血管障害、脊髄損傷、パーキンソン病、アルコール性脳症、多発性硬化症、HAM (HTLV-1 関連脊髄症)、脊髄小脳変性症、筋萎縮性側索硬化症、脊髄性筋萎縮

症、筋ジストロフィー等あらゆる神経・筋難病が含まれる。難病はもちろん、高齢そのものも随意運動機能障害の原因であり、随意運動障害の克服は高齢化社会の重要な課題である。医学研究者はこれらの病気を根本的に治す治療を開発研究しようとしてきたが、成功せず、完全に治療できなくても症状を改善する治療を研究すれば良いのだが、その研究は十分にしていなかった。その結果、随意運動障害には介護で対応するのが良いということになってしまった。これに対する技術革新が今まで不十分だったというのが我々の基本的認識である。

現在、随意機能の回復プログラムとして、脳卒中モデルを基にした反射階層理論 (Brunstrom)、ポリオモデルを基にしたPNF (固有受容性神経筋促進法)、脳性麻痺モデルから導かれたBobath法などがリハビリ室で提供されている方法だが、十分とはいえない。なぜなら、これらには、現代の脳神経科学の進歩が反映されておらず、実証研究も十分でないからである。随意運動障害の治療としては、神経細胞・線維の再生医療とシナプスネットワークの再構築治療の両者が必要となるが、麻痺が高度でなければ、シナプスネットワークの再構築そのものが重要となる。

現在革新的な方法として促進反復療法 (川平法) が開発されている。それは、シナプスネットワークを再構築するために、運動意図と意図された運動現象の対応を繰り返し反復させる実践的プログラムである。しかし、徒手には単関節随意運動しか実施できない問題がある。日常生活の随意運動は本来多関節運動であり、随意運動意図と多関節による複雑な運動現象全体を失敗することなく反復させるためには徒手には難しく、HALのような機器が必要なので

ある。歩行障害を例とすれば、歩行周期に合わせた左右の股関節、膝関節の動きは複雑な多関節運動であり、それと歩行意図の組み合わせを反復的に繰り返し返す必要がある。サイバニクス技術により開発されたHALを使うことで、このような多関節運動に対するシナプスネットワークが再構築できると考えた。HALの医療機器治療とはそれを現象レベルで検証することが目的である。

サイバニクスの原理に基づくHAL

装着者の随意運動意図どおりに、左右の脚の多関節を同時に動かせるのがHAL下肢モデルの特徴であるが、そのメカニズムは機器と人を一体としたハイブリッドメカニズムにより構成されている。これが (HAL: Hybrid Assistive Limb) と命名された所以である。HALは生体電位から人の随意運動意図をDecodeし、各種のセンサー情報も加えて、装着者の運動意図を推測する。また、機器と人の力を連携して随意運動を制御するメカニズムも実装されている。そのために、三種類の制御方法がとられている。生体電位などに基づき装着者の随意運動意図により制御されるサイバニック随意制御 (CVC: Cybernic Voluntary Control)、HAL内部の多関節随意運動のデータベース (例、起立、歩行、走行等) を参照し、生体電位信号が不十分でも随意運動を完成させるサイバニック自律制御 (CAC: Cybernic Autonomous Control)、装着者にHALの重さを感じさせない、サイバニックインピーダンス制御 (CIC: Cybernic Impedance Control) である。サイバニック随意制御を使い、随意運動の開始タイミングと目的軌道を機器が推測し、サイバニック自律制御があることで、随意運動障害があっても目的とする随意運動を遂行できる

のである。HAL福祉モデルの総重量は一二キログラムであり、一つの関節にはそれなりの重量があるが、サイバニクインピーダンス制御により質量と慣性モーメントに対する補正が入るため、装着者は運動時に各体節のHALの荷重を意識せず、自分の体の一部として感じる事が可能となる。

HAL医療モデルと複合療法

HALは機能増強モデル、災害対応モデル、手指モデル、サイバニックレッグ（義足、義手）など多様なモデルが開発されているが、医学的にHALは人の機能と構造を変える医療機器として、シナプスネットワークの再構築などの神経筋の可塑性（Neuromuscular plasticity）を促進する機器として使うことができる。HALが動作すると、運動神経から筋の興奮は最小限にまで下がるため、病気の神経・筋システムにおいて過剰で有害な活動を抑制することができると。このため運動神経・筋の保護効果が期待される。運動を繰り返すことで廃用性筋萎縮の治療効果も期待できる。

当初、筋ジストロフィー患者、脊髄性筋萎縮症患者、筋萎縮性側索硬化症患者などにHAL福祉用を装着したところ、動作しないことが判明した。HAL福祉用の生体電位の解析メカニズムは比較的健全な神経・筋システムをもつ装着者が想定されており、性能がいくつかなかったのである。そこで、医療機器モデルのHALHNOIでは神経・筋難病患者に特徴的な微小でまばらな生体電位信号に対しても動作することを目標に開発された。これによりHAL医療機器モデルはあらゆる随意運動機能を障害する疾患に対して適合すると同時に国際的な医療機器としての規制に対応したものとなった。

昨年EUで医療機器としての承認がえられた。

現在日本では、一八歳以上の脊髄運動ニューロンより下位が傷害された神経・筋難病（脊髄性筋萎縮症、球脊髄性筋萎縮症、下肢症状が緩徐進行性のALS、シャルコー・マリイ・トウス病、遠位型ミオパチー、先天性ミオパチー、筋ジストロフィー、封入体筋炎および同等なもの）による歩行不安定症に対して、HALHNOIを使った歩行プログラムにより、短期の歩行改善効果が得られるか、有効性と安全性を検証するために、「希少性神経・筋難病疾患の進行抑制治療効果を得るための新たな医療機器、生体電位等で随意コントロールされた下肢装着型補助ロボット（HALHNOI）に関する医師主導治療」短期効果としての歩行改善効果に対する無作為比較対照クロスオーバー試験（NCT0301 試験）「治療調整医師中島孝」が行われており、今後、治験総括報告書の完成が待たれている。さらに、脊髄運動ニューロンより上位の疾患群に対する治験も準備されている。HAL単独治療としてだけでなく、核酸医薬、抗体医薬、幹細胞治療などとHALとの複合療法（combined therapy）により有効性をさらに高めることが最終的目標と考えている。HAMにおける抗CCR4抗体療法、デュシエンヌ型筋ジストロフィーのエクソンスキップ治療、ポンペ病治療における酵素置換療法との複合治療はすぐにでも期待できると思われる。

サイバニクインターフェース

HALHNOIのもつ微小でまばらな生体電位信号から随意意図を検出する機能をモータートルク発生ユニットから独立させたデバイスサイバニクインターフェースという。その技術から、筋萎縮性

側索硬化症、脊髄性筋萎縮症、筋ジストロフィー、脊髄損傷など四肢麻痺患者用の意思伝達装置に接続するためのサイバニックスイッチが開発され、実用化に向けた準備を行っている。病気の進行が高度になり筋収縮が消失しても、患者に随意性があれば、生体電位信号のみで、意思伝達装置用スイッチが動作するものである。姿勢や微妙な位置合わせが不要であり、その部位での病気の進行を抑制できる可能性も期待される。

臨床評価と健康概念

WHO憲章前文(一九四八)において、健康とは単に疾患がないとか虚弱でないとかではなく、身体的、心理的、社会的に完全に良い状態(wellbeing)と定義され、現代のあらゆる治療はこの健康概念に基づいて行われている。二〇〇三年に、アメリカ大統領生命倫理審議会報告、生命技術と幸福の追求、Beyond therapy(超治療)が作成された。Therapy(治療)とは正常に戻すこと、健康にすることであり、Beyond therapy(超治療)とは正常以上にすること、エンハンスメントテクノロジー、願望実現医療、トランスヒューマニズム、Euphenics(人間改造学)などがそこに含まれる。

HALによる治療はこの枠組みで分類すると、治療とすべきか、超治療とすべきなのかという問題がおきる。もし仮に、「超治療、人体改造は規制すべき」という立場から、「装着者の筋力を超える力をアシストする」ことを規制対象とすると、神経・筋疾患患者にその人の筋力を超えるアシストを行うことが規制対象とされ、HALを用いた治療が困難になる。

二〇一一年にBMJにおいて「我々はこのように健康を定義すべ

きか?」という論文が発表され健康定義の変更が議論された。そこでは、WHOの完全なwell-being概念はもはや科学概念としての健康定義として使用不能であり、高齢化社会での慢性疾患の増加に対応できないとされた。BMJの新たな健康概念は、「社会的、身体的、感情的問題に直面したときに適応し自ら管理する能力」と定義しようとする。この定義に基づけば、治療とは、正常に戻せるかどうかではなく、疾患や障がいに対応するための支援そのものを意味することになる。HALはこの健康概念における治療に対応しており、超治療ではなく、患者が主体的に適応することを促進するのである。これを証明するために、客観的に改善を証明するだけでなく、患者自身の主観的評価を向上すべきだという考え方が、臨床評価としての患者の報告するアウトカム(PRO: Patient reported outcome)評価である。

患者報告アウトカム

HALもPROを向上することが目標とされる。このような健康概念と治療概念に基づいて診療を行えば、どんな難病でも、治らない疾患であっても、患者・家族の喪失感をサポートして新たに生きることを支援できると考えられるからだ。PROとは臨床に必要な患者さんの主観評価のことで、医療従事者による評価、客観評価ではない究極のアウトカムである。従来からいわれられてるQOLは生活に関するPROと概念整理されるにいたった。治験では本来、治療効果を客観的指標だけでなく、PROにより評価すべきである。しかし、主観的評価を採用すると、時間経過により、人は評価尺度自体を変えるリキヤリブレーション、価値判断の優先順位を変えるリ

プライオリタイゼーション、認識フレームを変えるリフレーミングなどのメカニズムがおき、同じ事象に対しても評価を変化させるレスポンスシフト現象をおこす。このためPROの変化を有効性評価にすることは十分科学研究されてこなかった。治験で最初にレスポンスシフトとして認識されたのは、プラセボ効果であり、このため主観評価法はいい加減なものと考えられ、一度は棄てられてしまった。

PROは患者の代表的構成概念であり、実体 (Entity)、物自体ではない。構成概念 (construct) とは人の考えによって心に作られる知覚、意味であり、医療における概念のほとんどは、実は生物学的実体ではなく、構成概念であり、構成概念の改善が医療の成功不成功を左右する。このことはほとんど知られていないのが残念である。たとえば、医療に関係する、幸福、QOL、終末期、セクハラ、医療過誤というのはほとんど構成概念なのである。結局、医療の質は患者の構成概念による評価によって決定されるが、現代医療においても、患者の構成概念、PROはレスポンスシフトをおこすいい加減なものという印象を持たれ続けてきた。しかし、人の構成概念を組み替える能力、すなわち、時の流れの中での事象に対する構成概念に相当するナラティブ (言葉自体としてのディスコースと物語が一体となったもの) を書き換える能力は人が病気・障がいにより主体的に適応して生きていく際に必要な能力であり、それが減弱した場合が支援が必要なのである。人の心に、今までとは異なった価値観や意味が再構成されていく中で人は難病や障がいを克服して生きていけるのである。レスポンスシフトとはナラティブの書き換えによっておきる現象といえるが、これを患者ができるようにする医療

は質が高いとされる。HALを装着して歩行プログラムが成功すると患者は笑顔になる特徴があるが、HALを使った治療プログラムにおいてもPROの評価研究を同時にすすめている。

機器・道具・人間

「道具 (機器) を使う人間」として人は存在している。人は生まれると、言語を獲得する前から、道具やおもちゃで遊びはじめ、楽しみ、発達し、機器や道具の有用性に気づき発達する。人は親や他者とのコミュニケーションを通して言語を使い始め、自らも「意味を紡ぎ出し、物語を作っていく人間」として、期待、不安、達成感、挫折、振り返り、物語の書き換え、喪失や再生の中で生きていく。機器を使うことは、言語を使うことと同じくらい、人にとって、自然な能力なのである。

医療においては、医薬品だけでなく、機器、人工臓器等が使われるが、機器と人間はどのような関係性で結ばれ、機器は、病気や個人の一生に対して、また、人類全体に対して、どのような影響をあたえるのだろうか。医療において、機器を使う目的と安全性をどのように考えていけばよいのか。それを判断するために医療機器治験は重要なのである。

機器の使用の例として、人工呼吸器は高度な集中治療として使われてきたが、技術革新により、集中治療室などの特殊な環境でなくとも安全に使える個人用高機能ポータブル人工呼吸器の開発と普及が行われると、医療技術自体が、お仕着せで過剰なものと考えられる考え方がでてきた。実はこのような問題がおきるのは、人工呼吸器に関して、臨床評価方法についての研究も、治験も一切行われてこな